

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

✿

✿

✿ 以加馬刀立體放射手術治療腦內動靜脈畸形之療效評估 ✿

✿ Evaluate the Treatment Effects of Gamma Knife ✿
✿ Stereotactic Radiosurgery for Intracerebra ✿
✿ Arteriovenous Malformation ✿

✿

✿

計畫類別： ☐個別型計畫 ☐整合型計畫

計畫編號： NSC 88-2118-M-032-003

執行期間： 87年8月1日至88年7月31日

個別型計畫： 計畫主持人： 張 玉 坤

共同主持人： 潘 宏 基

郭 萬 祐

整合型計畫： 總計畫主持人：

子計畫主持人：

註： 整合型計畫總報告與子計畫成果報告請分開編
印各成一冊，彙整一起繳送國科會。

處理方式： ☐可立即對外提供參考

(請打✓) ☐一年後可對外提供參考

☐兩年後可對外提供參考

(必要時，本會得展延發表時限)

執行單位： 私立淡江大學數學系

台北榮民總醫院神經醫學中心

台北榮民總醫院放射線部

中華民國 88 年 7 月 31 日

摘要

在腦部疾病中,動靜脈畸形(Arteriovenous Malformations, 簡稱 AVM) 為一種常見之腦內血管異常,病灶可能在患者幼小時即存在。隨著年齡增加,患者每年要承受 5% 的風險因血管破裂而造成的顱內出血,進而引發神經症狀,嚴重者可致死。若尚未出血,亦將引發癲癇。

傳統的開顱手術,在治療較大的血管畸形,或是顱內深部的病灶時,危險性亦相對提高。台北榮民總醫院於 1992 年引進加馬機(Gamma Knife),自 1993 年開始使用 Gamma Knife 治療 AVM 以來至 1997 年 10 月已經累積了 216 例之治療經驗。尤其在近兩年的治療經驗中發現,較大的 AVM 亦可獲得滿意的結果。近年來,加馬刀在治療儀器之設計、病灶檢查之立體影像技術(主要是 MRI/MRA)、另外以電腦輔助計算(Gamma Plan 系統)治療劑量、和 Isocenters 個數等均有很大的進步。

本研究的目的是想利用存活分析來評估以 Gamma Knife 治療 AVM 之療效,並以統計方法中的邏輯斯迴歸探討引起治療後之併發症,腦水腫及出血,的可能危險因子(Risk Factors)。

針對本論文的研究,我們獲得以下結論:

- (1) 療效方面: 對於以 Gamma Knife 治療 AVM 之治癒率方面,我們發現病灶本身的大小和治癒率有最強烈的相關性,病灶越大,治癒率就越低。
- (2) 併發症方面: 會影響腦水腫發生的,主要也是病灶體積的大小,體積越大,越容易引發腦水腫。其他像手術前沒有出過血的,引發腦水腫之風險,比手術前有出過血的人高。而影響手術後發生出血現象的因素中,主要亦是以病灶之大小為主,體積越大者,手術後越容易有出血現象。另外,有腦水腫的病患其出血風險會比沒有腦水腫的人來得大,而手術前有出過血的人,在手術後也較容易出血。

關鍵字: 動靜脈畸形, 加馬刀, 磁振造影, 血管攝影, 腦水腫, 存活分析, 邏輯斯迴歸。

Abstract :

Arteriovenous malformations (AVM) is one of the most common symptomatic vascular malformations of the central nervous system. It could exist since the patients' childhood. The magnitude of the risk for hemorrhage from an untreated AVM is increasing with respect to age. The reported annual incidence of hemorrhage is 5%. The hemorrhage could cause neurological deficit. AVM may cause epileptic fits for untreated patients.

The conventional treatment for AVM is the neurosurgery. However, for some large AVM or those located in deep intracranial AVM, the risk of neurosurgery will increase tremendously. The application of Gamma knife stereotactic radiosurgery to treat AVM is relatively recent development. There are 216 AVM patients have been treated with Gamma Knife in Veterans General Hospital-Taipei from Mar. 1993 to Oct. 1997. In the last 2 years, they found that the treatments results for large AVM are also very promising. In the recent years, the treatment equipment and diagnostic tools (MRI/MRA) have significant improvement and/or the usage of computer package, named Gamma Plan, for dose planning and the decision of isocenters have increased the treatment effects of Gamma Knife to AVM patients.

The study purpose of this thesis is to evaluate the treatment effects of Gamma Knife for AVM patients by using the survival analysis. To evaluate the effects of prognostic factors on the inducing two major complications, named ARE (Adverse Radiation Effects) and Hemorrhage, of Gamma knife for AVM patients, we use the logistic regression method. According to our study, we got the following results:

- (1) The treatment effects: the size of AVM had significant effect on the complete obliteration (CO) rate. The larger the volume of AVM is, the lower the CO rate will be.
- (2) The Complications: the size of AVM had significant effect on inducing ARE. And, the odds of inducing ARE is increasing with respect to the tumor volume. Moreover, for those patients with pre-hemorrhage, the odds of inducing ARE is higher than those without. On the other hands, the size of AVM had significant positive effect on inducing post-hemorrhage. Again, the pre-hemorrhage will increase the odds of inducing hemorrhage.

Keywords: AVM, Gamma Knife, MRI, Angiogram, ARE, Survival Analysis, Logistic Regression.

目 錄

第一章 緒論	4
第二章 研究內容	6
§2.1 研究動機	
§2.2 研究目的	
第三章 統計方法	10
§3.1 療效評估方面	
3.1A Kaplan-Meier Estimate	
3.1B Cox's Proportion Hazards Model	
§3.2 併發症評估方面	
第四章 治癒率評估	12
§4.1 單一因子分析	
4.1A Kaplan-Meier Estimate 的方法	
4.1B Cox's Proportion Hazards Model 的方法	
§4.2 多重因子分析	
第五章 併發症之評估	19
§5.1 探討影響發生腦水腫的因子	
5.1A 單一因子分析	
5.1B 多重因子分析	
§5.2 探討影響手術後出血的因子	
5.2A 單一因子分析	
5.2B 多重因子分析	
第六章 結論	29
§6.1 療效評估方面	
§6.2 併發症評估方面	
6.2A 腦水腫評估方面	
6.2B 手術後出血之評估方面	
參考文獻	32
附錄	33
附圖	35

第一章 緒論

近年來醫學儀器之進步，使得我們的醫療方式更為精確、更為安全、更具人性化。加馬機立體定位放射手術的發明就是一個最好的例子。在介紹加馬機立體定位放射手術之前，首先要談談什麼是立體定位手術(Stereotactic Surgery)? 它的原理是在病人頭上先固定一個定位架，再用 X 光顯影技術找出腦內的目標，經過計算決定目標的座標值後，再利用定位架上的探針伸入腦內目標，做特定治療。這是傳統的立體定位手術，它必須在顱骨上鑽孔，才能用探針插入做治療，而這樣的手術，需做腦部鑽孔手術，有出血的危險，因此瑞典神經外科醫師 Lars Leksell 首先於 1951 年提出「放射手術」的觀念。經過多年的研究，在 1968 年終於完成第一部適合放射手術的儀器，亦即「加馬機」(Gamma Knife)[1]。而放射手術和傳統的放射治療不同之處就在，傳統的照射手術是採分段照射，每次劑量低，且照射範圍大，因為若是單一高劑量放射線，從進入頭顱開始至到達病灶位置的同時，這之間的正常腦細胞會因為過高的放射劑量而受到嚴重的傷害。加馬機的放射手術，因為把高劑量分散到數百個鈷六十射源中，最後聚集到同一位置點上(病灶)，對病患做單次、高劑量、小體積的定位照射。所以病灶可接受甚大的劑量而遭破壞，同時在週邊的正常組織則只接受極小的安全劑量，而可避免正常組織受損。

加馬機的原理就是運用立體定位儀的同圓心原理：在病人的頭上架上一半圓形的弧架，從半圓形弧架內任何角度放入電極式探針，都可以到達同一個腦內目標。Leksell 巧妙的利用「同圓心原理」，把原來的弧架改變為圓形的大頭盔，在圓的表面佈滿放射源(Radiation Sources)，則所有射源的放射線都可集中在圓心。我們若運用定位技術把病人頭部調整在適當位置，讓腦內病灶恰於圓心部位，則病灶可接受定點、聚焦的放射治療，因此加馬機的治療亦稱為加馬機立體定位放射手術(Gamma Knife Stereotatic Radiosurgery)。目前的加馬機擁有 201 個鈷六十射源，並配有四種口徑的光束瞄準器(Collimators) [附錄一]，醫師可以依照其需要，設計出各種不同大小、形狀的照射範圍(Radiation field)。另外照射

劑量的計算(Dose planning)在加馬機治療過程中佔了很重要的角色，它必須由醫師操作電腦，依病灶的特性、形狀、部位，做適當的規劃。每一個病人的座標值、照射範圍及劑量都有所不同，但都可經由電腦做精確的計算[1]。

台北榮民總醫院在1992年引進一部加馬機(Gamma Knife)，這也是全東南亞的第一部加馬機。所有在台北榮總接受加馬機立體定位放射手術治療的病人，絕大多數在加馬機治療後隔天即可出院，繼續上班上課，除了定期追蹤檢查，接受磁共振造影(Magnetic Resonance Imaging, 簡稱 MRI)或腦血管攝影(Angiogram)檢視治療結果外，日常作息並沒有太大影響。這樣的療法、無傷口、不流血、沒有感染、不需全身麻醉，是較不具侵犯性的治療方式，使病患免於開刀的恐懼。不過它仍有一些缺點，例如治療後需長期追蹤、病灶不可太大、照射後可能會引發腦水腫、出血等併發症等等，但是相信醫學工程的發展是日新月異的，像加馬機這樣的精密治療儀器，經過多種技術的配合及發展，一定會減輕病人更多的痛苦，讓病人的醫療方式更安全，更具人性化。

第二章 研究內容

§2.1 研究動機

動靜脈畸形(Arteriovenous Malformation,簡稱 AVM)爲人體顱內中央神經系統(Central Nervous System)中常見之血管異常[2]。病灶可能在患者幼小時即存在。一般醫學上所謂的 AVM 需由三個部分組成:(a) 供血動脈(Feeding Arteries), (b) 畸形巢(Nidus), (c) 排血靜脈(Draining Veins)[附錄二][3]。病灶主要的部分是畸形巢(Nidus), 這些病變的動、靜脈, 會組織成一團混亂又稠密的血管壁, 繼而造成不同程度的血管栓塞症狀。AVM 對人體的危害主要以血管破裂造成顱內出血, 進而引發偏頭痛、神經症狀, 嚴重者甚至可導致死亡。出血的機率可能與年齡、AVM 的大小、發生的位置…等因素有關, 甚至有報導指出女性患者懷孕亦會提高出血機率。概略而言, 未經治療的 AVM 患者每年需承受 5% 的出血機率(風險)。若尚未出血, 亦將引發癲癇。而這種血管病變在腦內隨著生長位置的不同也有各種不同的危險性。根據文獻報導, AVM 最早於 3000 年前在古埃及就被發現了。之後在 1889 年才由 Giordano 首次嘗試以外科手術切除 AVM, 但不幸失敗了。不過同年又有一位名叫 Pean 的醫生成功的做了 AVM 的移除手術。總而言之, 傳統的治療方法是採用開顱手術切除, 但因有的血管畸形較大, 或是病灶在顱內深部, 所以手術的危險性是很高的[4]。

1970 年瑞典 Dr. Steiner 首先用 Gamma Knife 治療 AVM, 當時他用 25 Gy 之周邊劑量(Peripheral Dose)照射小的 AVM, 發現 80% 以上的小 AVM 經治療後可在兩年內消失(Complete Obliteration), 如附錄二所示, 病患治療前之 AVM 的供血動脈、畸形巢、及排血靜脈清晰可見, 治療 20 個月以後, 血管完全恢復正常。近年來, 加馬刀在治療儀器之設計上、及診斷與定位的影像檢查技術(主要是 MRI/MRA), 甚至採用電腦輔助計算治療劑量、照射中心點數(Isocenters)的位置及個數(稱爲 Gamma Plan), 這些都有很大的進步。故對 AVM 的治療結果亦

有突破性的進展。可惜現有之文獻大都延續 1990 年以前之治療經驗，多數人仍認為 Gamma Knife 只適合於治療小的 AVM。

台北榮民總醫院自 1993 年開始用 Gamma Knife 治療 AVM 以來至 1997 年 10 月已累積 216 例之治療經驗。尤其在近 2 年的治療經驗中，發現較大的 AVM 亦可獲得滿意的治療結果。臺北榮民總醫院以 Gamma Knife 治療 AVM 的病人，因儀器設備及技術的改進，可依時間分為三個階段。以前 AVM 治療之影像只靠血管攝影(Angiogram)，故較大 AVM 之三度空間關係較無法判斷。此為 Large AVM 成功率低的主因。大的 AVM 必須用 MRI/MRA 影像輔助治療時之劑量規劃(Dose Planning)，才能正確治療到所有異常之血管，加上電腦軟體 Gamma Plan 的引進，亦為另一個成功率漸高之因素(在 Gamma Plan 引進以前是採用 Kula Plan)。所以我們很想探討榮民總醫院在這期間對動靜脈畸形(AVM)的病患所做的療效之評估，另外亦想評估依治療技術的改變所分之三階段療效是否有差異？此處所指之三階段又可依時間劃分如下：

- (1) Angiogram + Kula era(1993 年 3 月-1993 年 7 月)
- (2) Angiogram+MRI+ Kula era(1993 年 8 月-1996 年 5 月)
- (3) Angiogram+MRI+Gamma Plan era(1996 年 5 月以後)

由於這五年多來，台北榮總以加馬機(Gamma Knife)成功的治癒不少動靜脈畸形(AVM)之病患，所以期望經由統計分析，能更加了解不同之病患特質對病情之影響，且運用更純熟精確的醫療技術，有效的掌控病灶之治癒成效。

§2.2 研究

榮總腦神經外科主任潘宏基醫師多年來致力於改善及推動以 Gamma Knife 治療 AVM 病患之療效，為了提昇治療的成效，因此想探究下列可能影響治療結果之預後因子(Prognostic Factors)，是否會影響病灶完全消失的速率(Obliteration Rate)? 這些預後因子又可概略分為個人特質、治療技術及手術後之併發症三方

面，分述如下：

(1) 病患個人特質：

年齡(AGE)，性別(SEX)，手術前出血次數(Pre-Hemorrhage, 記為(PRH))，病灶位置(ELOQ, 以 1 代表顱內深部；0 代表外部)，病灶最大直徑(SIZE, 即經血管攝影後測量畸形巢(Nidus)之最大直徑)，共分為三等級-大(SIZE=3)，中(SIZE=2)，小(SIZE=1)，靜脈血管(VEIN, 分別以 1 和 0 表示 VEIN 的有無)，手術困難度指數(SPEZ)，其值會等於 SIZE (病灶最大直徑) 的值加上 ELOQ (病灶位置=0 和 1) 的數值，加上 VEIN (有無靜脈血管) 的數值。

(2) 治療技術：

照射體積(Radiation Volume)：因為 AVM 由一些病變的血管所組成，它的結構並非實體，涵蓋的範圍內可能包含部分正常的腦細胞，很難計算確切的病灶大小，因此病灶的體積是以治療時的照射體積為主(簡稱 RV)，我們依照醫師給予的建議，把照射體積(RV)分為超大，大，小三組，單位:cc

RV1(超)	RV2(超)	RV3(超超)
RV超3	3<RV<10	RV超10

照射週邊劑量(Peripheral Dose)：是由專業醫師決定不同病患的照射劑量，在做統計分析時，我們依照醫師建議把週邊照射劑量(簡稱 PD)分為高，中，低三組，單位:Gy

PD1(業)	PD2(業)	PD3(業)
PD<18	18超PD<20	PD超20

照射中心點數(Number of Radiation Shots, 又稱為 Isocenters)：做放射治療時，因病灶呈現不規則形狀，所以醫師會運用電腦輔助儀器(Gamma Plan)設定放射線的點數和位置，讓照射的範圍能涵蓋整個病灶，又不傷及周圍之正常腦細胞。因此一般來說病灶形狀越不規則或越大，照射中心點數就會相對的提高。

三階段(STAGE)：承§2.1 之說明，因儀器設備及技術的改進，治療的方法依

時間分爲三個階段。

(3) 治療後之併發症:

腦水腫(Adverse Radiation Effects,簡稱 ARE)爲常見的一種手術後之併發症[5], 依程度之不同共分爲四個等級- 無腦水腫現象的($ARE=0$), 一級腦水腫現象的($ARE=+$)指無臨床症狀(Clinical Silence)之腦水腫, 通常稱之爲 Mild ARE, 二級腦水腫現象的($ARE=++$), 三級腦水腫現象的($ARE=+++$), 有時候我們也會把各等級有發生腦水腫的合併爲一類, 稱爲有腦水腫現象的($ARE1=1$), 去探討有/無腦水腫之間的不同影響。醫師也想探討 Mild ARE 是否會使病灶完全消失的速率(Obliteration Rate)提高?

除腦水腫外, 另一項常見之併發症爲手術後出血狀況(Post-Hemorrhage, 簡稱 POH), 共分爲小出血(petechia , $POH=1$), 大出血(mass-hemo , $POH=3$), 血管逐漸萎縮現象(thrombosis , $POH=2$), 和其他(others , $POH=4$)四大類, 其中血管逐漸萎縮從治療角度而言是好的現象。由於大出血的人數很少(6 人), 所以在做分析時, 我們把小出血(petechia , $POH=1$)和大出血(mass-hemo , $POH=3$)合併爲一項稱爲有出現血現象($POH13=1$)的, 其餘的兩項則合併爲沒有出血現象的一類($POH13=0$)。

一般醫療成效之評估, 可概略分爲兩方面來討論, 即治癒率與併發症。本研究的目的是想利用統計方法中的邏輯斯迴歸分析(Logistic Regression)探討併發症的問題, 另外以存活分析方法探討治癒率。期望能對 Gamma Knife 治療 AVM 之結果做有系統的分析, 進而評估以 Gamma Knife 治療 AVM 之療效。相信本研究的成果能將治療 AVM 的新觀念及方法推展到世界各地相關的研究領域中, 嘉惠更多的 AVM 病患並能提昇國家醫療技術的知名度。

第三章 統計方法

茲分別就治癒率以及併發症，所用的統計方法概述如下。

§3.1 治癒率方面

由於動靜脈畸形(AVM)之治療必須要能達到病灶完全消失(Complete Obliteration, 簡稱 CO)，如附錄三所示，才能算是痊癒。若有些微的殘餘病變血管，隨時均有可能出血復發。我們紀錄病患從開始接受治療到病灶完全消失(CO)所需的時間。評估療效時，是以事件(病灶完全消失)發生所需的時間為主要的考量，所以，我們採用存活分析方法中的 Kaplan-Meier Estimate 和 Cox's Proportional Hazards Model 來對 AVM 病患做治癒率的評估[6]。

3.1A Kaplan-Meier Estimate

在原有的 Kaplan-Meier Estimate 存活分析方法中，是以時間為橫軸，存活函數(Survival Function, $S(t)$)為縱軸，來表示出病患存活超過某一特定天數的機率函數圖，也就是事件(如:死亡)尚未發生的機率函數圖[7,8]。而本篇論文在這裡所要討論的事件是病灶完全消失(CO)，而 Survival Function, $S(t)$ ，所表示的便是病灶尚未完全消失的機率函數圖，醫師們比較想看治癒率，所以我們運用 SPSS 統計軟體繪出 $1-S(t)$ 的函數圖形，就可以明顯的看出事件(病灶消失)發生的累積密度函數圖(Cumulative Density Function, c.d.f.)，亦即治癒率函數圖。

另外，再把前述之預後因子(Prognostic Factors)加以分組(包括不同照射體積組(RV,小,大,超大)，不同週邊劑量組(PD,高,中,低)，不同腦水腫程度組別(ARE,無,+,++,+++)，手術前有無出血兩組(PRH1)，手術後有無出血兩組(POH13)，治療方法三階段(STAGE)，以圖示法分別探討各因子之不同組別間的完全治癒率隨著時間的變化有何差異？

3.1B Cox's Proportional Hazards Model

我們進一步以 Cox's Proportional Hazards Model [7,8]，探討 AVM 瞬間治癒率(Hazard Rate)與可能之危險因子(Risk Factors)間的關係。本研究考量之可能危險因子，包括性別(SEX)，年齡(AGE)，病灶最大直徑(SIZE)，照射中心點數(ISOC)，手術後是否有腦水腫(ARE1)，手術後是否出血(POH13)，照射體積(RV)，週邊照射劑量(PD)，手術前出血次數(PRH)等。在分析結果上我們是依照完全治癒的瞬間發生率之比(Rates Ratio)來評估各因子的影響力。本篇論文是以 STATA6.0 統計軟體來做 Cox's Proportional Hazards Model 的統計分析[9]。

§3.2 併發症評估方面

以加馬刀治療 AVM 時，主要的併發症有腦水腫(Adverse Radiation Effects, 簡稱 ARE)，及出血(Hemorrhage)現象。我們把腦水腫現象分為有/無兩類，而手術後出血現象則分為是/否出血兩類。因此，在併發症方面主要探討的是有/無腦水腫(ARE1)以及手術後是/否出血(POH13)，由於這兩個反應變項(Response Variables)皆為二元變項(Binary Data)，即資料的型態是只有兩種可能結果的。所以我們想探討這類二元變項與預後因子(Prognostic factors)間得關係時，就要採用邏輯斯迴歸分析(Logistic Regression)來評估各因子的影響力[10]。

在探討影響有/無腦水腫(ARE1)方面，如前所述，我們主要以性別(SEX)，年齡(AGE)，病灶大小(SIZE)，照射體積(RV)，週邊照射劑量(PD)，照射中心點數(ISOC)，手術前是否出血(PRH1)，手術後是否出血(POH13)等因子來做評估。而在探討手術後是/否出血(POH13)方面，我們主要以性別(SEX)，年齡(AGE)，病灶大小(SIZE)，照射體積(RV)，週邊照射劑量(PD)，照射中心點數(ISOC)，手術前是否出血(PRH1)，有/無腦水腫(ARE1)等因子來做評估。在本篇論文裡面是以 STATA6.0 統計軟體來做邏輯斯迴歸模式(Logistic Regression Model)，再加以有系統的整理分析。

第四章 治癒率評估

動靜脈畸形(AVM)之治療是根據治癒所需的時間為主要評估標準，而且要能達到病灶完全消失(Complete Obliteration)才能算是痊癒。所以我們採用存活分析方法中的 Kaplan-Meier Estimate 和 Cox's Proportional Hazards Model 來對 AVM 病患做治癒率的評估。

§4.1 單一因子分析

在探討療效時，首先先來探討在不考慮其他因素之下，單一因子對治癒率的影響。

4.1.A Kaplan-Meier Estimate 的方法

在對腦內動靜脈畸形(AVM)的病患進行治療時，是必須等到病灶完全消失才算是完全治癒成功，因此療效評估時以病灶完全消失所需時間為考量之指標。而在存活分析方法中的 Kaplan-Meier Estimate 是針對單一因子探討其不同組別之間存活函數的相對關係，即事件尚未發生的機率有何不同。在這裡我們就可以把病灶完全消失(治癒與否)當作是發生的事件，利用 SPSS 軟體繪出 $1-S(t)$ 的函數圖，縱軸以 $1-S(t)$ 代表在 t 時間點完全治癒的比例，橫軸代表時間(Time)，這樣我們就可以明顯的看出病灶完全消失所需之時間變化。

由 AVM 之治癒率函數圖(附圖(一))可以大概的看出，在所有 187 位接受治療的病患中，80%的人會在四年(1500 天)內達到完全治癒。

而在不同照射體積組之治癒率函數圖(附圖(二))中，很明顯的，照射體積超大的病患(RV=3)，完全治癒所需要的時間也較長。而在相同時間內，照射體積小的病患(RV=1)其治癒率則是最高的。

接著看到不同週邊劑量組之治癒率函數圖(附圖(三))，此圖可以明顯的看出，在同一時間點，照射週邊劑量越高的人(PD=3)，完全治癒率就越高。另一方面照射週邊劑量越低的人(PD=1)，完全治癒所需要的時間就越長了。

在附圖(四)中，不同腦水腫程度組別之治癒率函數圖，在這裡我們將動靜脈畸形(AVM)的病患，依照手術後引發腦水腫的程度，分為 MARE=0(沒有腦水腫現象), MARE=1(+), MARE=2(++ ,+++), 三個等級。在開始接受治療的一年半(600 天)之內，病灶完全消失的病人中，以 MARE1(+)即治療後出現輕微腦水腫的病患(Mild ARE)比例較高，但是隨著時間超過 600 天時，我們便發現 MARE=0(沒有腦水腫現象)的病患，病灶完全消失的天數是最短的，療效最佳的。

另外從附圖(五)，手術前有無出血兩組別之治癒率函數圖中，我們發現兩條線相互交錯，很難說哪一組的治癒率特別好，這表示手術前有無出血(PRH1)對於治癒率的影響並不這麼明顯。

而由手術後有無出血兩組別之治癒率函數圖中(見附圖(六))，我們則發現在治療三年半之內，手術後沒有出血的病患，他們的治癒率比有出血的病患高一些，但是三年半之後，手術後有出血的病患治癒率便慢慢的提昇，甚至比手術後沒有出血的人還要高。

最後我們來看一看治療方法三階段之治癒率函數圖(附圖(七))，有何差異？在榮總 1993 至 1997 年間，可依時間把治療方法分為三個階段：

- (1) Angiogram + Kula era(1993 年 3 月-1993 年 7 月)
- (2) Angiogram+MRI+ Kula era(1993 年 8 月-1996 年 5 月)
- (3) Angiogram+MRI+Gamma Plan era(1996 年 5 月以後)

從圖中我們發現三個階段的療效並無太大的差異，很難比較出一個治癒率較高的階段。因為比起之前兩階段的病患，第三階段處理的大多是大的 AVM(由表 4.1.2 可以明顯地看到)，所以也需要較長的治癒時間。

起4.1.2

		RV(照射體積)		
		1(小)	2(大)	3(超大)
STAGE (三階段)	(1)	6	6	2
	(2)	32	45	26
	(3)	24	16	30

4.1B Cox's Proportional Hazards Model 的方法

我們進一步以 Cox's Proportional Hazards Model 來分析各個變項對完全治癒率之影響。我們分別對性別(SEX), 年齡(AGE), 病灶最大直徑(SIZE), 照射中心點數(ISOC), 手術後是否有腦水腫(ARE1), 手術後是否出血(POH13), 照射體積(RV), 週邊照射劑量(PD), 手術前出血次數(PRH), 做分析。另外因為手術前出血兩次以上的人數很少(25 人), 所以我們把手術前出血次數(PRH)合併為一個二元變項, 分別為有出血(PRH=1)和沒出血(PRH=0), 分別探討病患完全治癒的療效之相對風險, 結果如表 4.1.1 所示,

起4.1.1 單一因子效應

	Coef.	Std Err	Z-value	P-value	Haz.Ratio
Sex	0.166	0.221	0.752	0.452	1.180
Age	-0.001	0.008	-0.201	0.841	0.998
Size=1	1.127	0.409	2.751	0.06	3.087
Size=2	0.348	0.423	0.822	0.411	1.416
Isoc	-0.162	0.031	-5.160	0.000	0.849
Are1	-0.505	0.219	-2.303	0.021	0.602
Poh13	-0.292	0.246	-1.189	0.235	0.053
Rv=1	1.604	0.314	5.107	0.000	4.977
Rv=2	0.686	0.313	2.193	0.028	1.987
PD=1	-1.563	0.436	-3.580	0.000	0.209
PD=2	-0.728	0.230	-3.160	0.002	0.482
Prh1	0.191	0.280	0.684	0.494	1.211
Prh=1(應)	-1.294	0.531	-0.243	0.808	0.878
Prh=2(應)	0.091	0.486	0.188	0.851	1.095
Prh=3(應)	-0.073	0.552	-0.133	0.894	0.929

首先看到, 在性別(SEX)及年齡(AGE)方面, 因其 P-value 分別為 0.452 及 0.841, 因此對於療效的影響皆不顯著, 此與多數文獻[4]所載相同。

再來我們看看病灶體積大小對治癒成效的影響, 而與病灶體積有直接相關的就是照射體積(RV), 我們以超大的照射體積(RV3)為參考組, 發現小的照射體積(RV1)組的完全治癒率是超大的照射體積(RV3)組的 4.98 倍, 達到統計上之顯

著性(P-value<0.001); 另外大的照射體積(RV2)組的完全治癒率是超大的照射體積(RV3)組的 1.99 倍, 也達到統計上之顯著性(P-value=0.028)。換言之, 照射體積(RV)越大則其完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)便越小, 此與 4.1A 之 Kaplan-Meier Estimate 方法中附圖(二)的結果一致。

照射中心點數(ISOC)與病灶體積大小有直接關係, 一般病灶體積越大或越複雜所需點數越多, 由上表可看出中心點數每增加一點, 完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)就降低 25%, 並且有達到統計上之顯著性(P-value<0.001)。

在病灶最大直徑(SIZE)方面, 雖然它沒辦法完全表示出三度空間立體的體積, 訊息並不強烈, 但是與照射體積應該有相關的影響。我們以 SIZE3(直徑最大者)做參考組, 我們發現 SIZE 較小的病患, 完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)較高, 而且 SIZE1(直徑小者)完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)是 SIZE3(直徑大者)的 3.09 倍, 並且達到統計上之邊際顯著性(P-value=0.06)。SIZE2(直徑中等大小者)完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)與 SIZE3(直徑大者)相比, 雖未達到統計上之顯著性, 但仍高出 42%。由此知道直徑越小者, 治癒率也就越高, 而照射體積(RV)越小的相對的病灶直徑也會越小, 因此由以上結論可以看出, 病灶的體積大小與治癒率有直接且強烈的相關的。

在手術前出血次數(PRH)方面, 我們發現各出血次數之間的治癒率並未達到統計上的顯著差異, 因此我們只看手術前有/無出血的差異。在手術前是否出血(PRH1)方面, 我們只能說手術前有出血的其完全治癒率比較高, 但其 P-value=0.494, 因此對於療效的影響是不顯著的。

另外, 治療技術對治癒成效的影響方面, 首先在週邊照射劑量(PD)方面, 我們以 PD3(高劑量組)做參考組, 發現低劑量組(PD1)的治癒率只有高劑量組(PD3)的 21%, 而中劑量組(PD2)的治癒率也只有高劑量組(PD3)的 48%, 且都達統計上的顯著性(P-Value 分別為<0.001 和 0.002), 換言之, 劑量越高完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)就越高。而通常因為怕引發嚴重腦水腫的關係, 大的病灶使用的周邊劑量是比較小的, 所以這裡的結論和以上病灶體積方面的結論是相互

吻合的。

接下來看手術後有/無引發腦水腫 (ARE1)對治癒率的影響，有腦水腫的病患，其治癒率比沒有腦水腫的病患低，是他們的 0.602 倍，並且有達到統計上之顯著性(P-value=0.021)。所以有腦水腫的病患，治癒所要花的時間是較長的。

而另一項併發症，手術後是否有出血(POH13)方面，我們以手術後沒有出血為參考組，發現手術後有出血的病患，其完全治癒率會比較低，但是 P-value=0.235，因此對於療效的影響是不顯著的。

§4.2 多重因子分析

由以上的結果，我們再把，週邊照射劑量(PD)，照射中心點數(ISOC)，手術後是否有腦水腫(ARE1)，以及照射體積(RV)四項有達統計上顯著影響的變項，加以多重因子分析。

起4.2.1

	Coef.	Std Err	Z-value	P-value	Haz.Ratio
RV1	0.774	0.462	1.676	0.094	2.169
RV2	0.197	0.371	0.533	0.594	1.218
ISOC	-0.105	0.043	-2.394	0.017	0.900

如表 4.2.1 所示，在相同照射體積(RV)之下，照射中心點數(ISOC)每增加一點，完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)便降低 10%，並且有達到統計上之顯著性(P-Value=0.017)。另外在固定的照射中心點數(ISOC)下，照射體積(RV)對完全治癒率的影響雖未達統計上之顯著性，但是仍然有照射體積越小治癒率越高的趨勢。

起4.2.2

	Coef.	Std Err	Z-value	P-value	Haz.Ratio
RV1	1.679	0.356	4.717	0.000	5.363
RV2	0.702	0.315	2.230	0.026	2.019
ARE1	0.116	0.261	0.447	0.655	1.123

在相同照射體積(RV)之下，我們發現腦水腫對於完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)沒有顯著的影響了。另外照射體積(RV)對完全治癒率的影響，在同

樣有/無發生腦水腫的狀況下，仍然有達到統計上之顯著性，而且照射體積越小治癒率越高。

起4.2.3

	Coef.	Std Err	Z-value	P-value	Haz.Ratio
PD1	-0.375	0.557	-0.673	0.501	0.687
PD2	-0.086	0.283	-0.305	0.761	0.917
ISOC	-0.144	0.043	-3.299	0.001	0.865

在相同週邊照射劑量(PD)之下，照射中心點數(ISOC)每增加一點，完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)便降低 13.5%，有達到統計上之顯著性(P-Value=0.001)。這種現象，從醫學的角度上解釋，可能的原因之一是，當 AVM 的病灶(Nidus)越大時，所須照射之中心點數越多。另外在固定的照射中心點數(ISOC)下，週邊照射劑量(PD)對完全治癒率的影響雖皆未達統計上之顯著性，但是有照射劑量越大，治癒率越高的趨勢。

起4.2.4

	Coef.	Std Err	Z-value	P-value	Haz.Ratio
PD1	-1.482	0.443	-3.345	0.001	0.227
PD2	-0.656	0.239	-2.737	0.006	0.518
ARE1	-0.257	0.230	-1.120	0.263	0.772

如上表所示，在相同週邊照射劑量(PD)之下，我們發現治療後腦水腫的現象對於完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)沒有顯著的影響。另外週邊照射劑量(PD)對完全治癒率的影響，經調整腦水腫效應後，仍然具有統計上之顯著性，而且照射劑量越大治癒率越高。

起4.2.5

	Coef.	Std Err	Z-value	P-value	Haz.Ratio
PD1	-0.994	0.461	-2.155	0.031	0.369
PD2	-0.148	0.278	-0.533	0.594	0.861
RV1	1.358	0.374	3.624	0.000	3.861
RV2	0.503	0.325	1.546	0.122	1.654

在相同週邊照射劑量(PD)之下，照射體積小的組別(RV1)，其完全治癒的瞬

間發生率(Hazard Rate)是超大的照射體積組(RV3)的 3.86 倍，且達統計上之顯著水準($P\text{-Value}<0.001$)，而大的照射體積組(RV2)的治癒率卻比超大的照射體積組(RV3)多了 65.4%，不過此差異並未達到統計上之顯著水準。

另外在相同照射體積(RV)之下，週邊照射劑量低的組別(PD1)，其完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)是週邊照射劑量高的組別(PD3)的 0.37 倍，並且有達到統計上之顯著水準($P\text{-Value}=0.031$)，而且週邊照射劑量中的組別(PD2)，其完全治癒的瞬間發生率(Hazard Rate)是週邊照射劑量高的組別(PD3)的 0.86 倍，但未達到統計上之顯著水準。

第五章 併發症之評估

動靜脈畸形(AVM)之病患在接受加馬機(Gamma Knife)治療時，固然 CO(完全治癒)是主要的目的，但從醫療的角度觀之，在達到 CO(完全治癒)的過程中，引發併發症的可能性(風險)亦需一併評估，現在針對主要之併發症，腦水腫(ARE)及出血(Hemorrhage)之影響因素分別探討如下。

§5.1 探討影響發生腦水腫 因子

在這裡我們以有/無腦水腫(ARE1)作為依變項(dependent variable)，即反應變項為二元變項，而自變項(independent variable)有性別(SEX)，年齡(AGE)，照射體積(RV)，週邊照射劑量(PD)，照射中心點數(ISOC)，手術前是否出血(PRH1)，手術後是否出血(POH13)，其中 SEX, RV, PD, POH13, 及 PRH1，都把它當作類別變項。我們以邏輯斯迴歸(Logistic Regression)來探討上述各項預後因子(Prognostic factors)與引起手術後腦水腫的風險之間的關係。

5.1A 單一因子分析

各項因子之單一效應如表 5.1.1 所示:

起5.1.1

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
SEX	-0.482	0.297	1.623	0.104	0.617
AGE	0.008	0.011	0.717	0.473	1.008
RV1	-2.197	0.422	5.199	0.0001	0.111
RV2	-0.381	0.388	0.982	0.326	0.682
PD1	0.970	0.408	2.372	0.018	2.639
PD2	1.244	0.348	3.567	0.000	3.472
ISOC	0.112	0.029	3.757	0.0002	1.118
PRH1	-1.279	0.364	3.507	0.0005	0.278
POH13	3.120	0.621	5.023	0.0001	22.727

首先我們看到，在性別(SEX)及年齡(AGE)方面，因其 P-value 分別為 0.104 及 0.473，因此對於手術後會有腦水腫現象的影響皆不顯著。

再來看看照射體積(RV)的影響，照射體積小者(RV1)手術後會有腦水腫現象的勝算比(Odds Ratio)是超大者的 0.11 倍，並且有達到統計上的顯著性(P-value=0.0001)，而大者則是超大者的 0.68 倍，但並未達顯著水準，但由此也可以看出照射體積越大者手術後會引發腦水腫現象的機會越大。另外和照射體積有正相關的照射中心點數(ISOC)方面，經加馬機立體放射手術後會引發腦水腫的勝算比(Odds Ratio)，隨著點數的增加亦有達到統計上之顯著不同(P-value=0.0002)，且 ISOC 每增加一個點數，引發腦水腫的勝算(Odds)便增加 12%。

接著在週邊照射劑量(PD)方面，低劑量組(PD1)手術後會有腦水腫現象的勝算比(Odds Ratio)是高劑量組(PD3)的 2.64 倍，並且有達到統計上之顯著性(P-value=0.018)；中劑量組(PD2)手術後會有腦水腫現象的勝算比(Odds Ratio)是高劑量組(PD3)的 3.47 倍，而且也有達到統計上之顯著性(P-value=0.018)。此現象的可能原因之一是因為治療時大病灶用低劑量，而小病灶則用大劑量的原因。

而在手術前是否出血(PRH1)方面，由於 PRH(手術前出血的次數)共分為 0 次, 1 次, 2 次, 和 3 次四類別，而出血 2 次以上的人數較少(25 人)，所以我們試著把他分為兩個類別：手術前有出血和手術前沒有出血再做分析。由上表可知，對手術後引發腦水腫現象的勝算比(Odds Ratio)而言，手術前有出血的病患是手術前沒有出過血的病患的 0.28 倍，且有達到統計上的顯著性(P-value=0.0005)，也就是說手術前沒有出血的病患，在手術後較容易引發腦水腫現象。

另外手術後會出血的病患，會有腦水腫現象的勝算比(Odds Ratio)，是手術後沒有出過血的病患的 22.73 倍，且有達到統計上的顯著性(P-value=0.0001)，也就是說手術後有出血的病患，相對的也較容易出現腦水腫現象的。

5.1B 多重因子分析

由上列的結果，我們再進一步探討週邊照射劑量(PD)，照射體積(RV)，照射中心點數(ISOC)，手術前是否出血(PRH1)，及手術後是否出血(POH13)等項目之多重因子分析：

起5.1.2

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
RV1	-1.945	0.437	4.443	0.0001	0.142
RV2	-0.235	0.399	0.588	0.556	0.790
PRH1	-0.829	0.396	2.091	0.036	0.436

在相同照射體積(RV)的病患中, 手術前有出血的人會有腦水腫現象的 Odds 是手術前沒有出血的人的 0.44 倍, 而且有達到統計上的顯著水準 (P-Value=0.036)。

另外在手術前出血與否狀況相同的病人中, 照射體積小的一組(RV1)手術後會有腦水腫現象的 Odds 是照射體積超大的一組(RV3)的 0.14 倍, 並達到統計上的顯著水準(P-Value=0.0001)。

起5.1.3

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
RV1	-1.523	0.459	3.315	0.0009	0.218
RV2	-0.085	0.431	0.197	0.843	0.918
POH13	2.657	0.636	4.172	0.0001	14.263

經調整照射體積(RV)效應後, 手術後有出血的人會有腦水腫現象的 Odds 是手術後沒有出血的人 14.26 倍, 而且有達到統計上的顯著水準(P-Value=0.0001)。

另外在手術後出血與否狀況相同的病人中, 照射體積小的一組(RV1)手術後會有腦水腫現象的 Odds 是照射體積超大的一組(RV3)的 0.22 倍, 並達到統計上的顯著水準(P-Value=0.0009)。

起5.1.4

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
RV1	-2.356	0.665	-3.543	0.000	0.09
RV2	-0.477	0.496	-0.962	0.336	0.62
ISOC	-0.014	0.049	-0.312	0.755	0.98

在相同照射體積(RV)的病患中, 照射中心點數(ISOC)對於手術後引發腦水腫現象的風險便沒有顯著的影響了, 但仍可看出, 照射點數越多, 越不易引發腦水腫。另外在同等照射中心點數(ISOC)的病患中, 照射體積小的一組(RV1)手術後會有腦水腫現象的 Odds 仍會顯著的低於照射體積超大的一組(RV3)(P-Value=0.0001)。

起5.1.5

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
RV1	-2.364	0.548	-4.314	0.000	0.094
RV2	-0.525	0.417	-1.261	0.207	0.591
PD1	-0.445	0.550	-0.810	0.418	0.640
PD2	0.063	0.460	0.138	0.890	1.065

在相同週邊照射劑量(PD)的病患之中，照射體積小的組別(RV1)，其手術後引發腦水腫現象的 Odds 是超大的照射體積組(RV3)的 0.09 倍，並且有達到統計上之顯著水準(P-Value<0.001)，但是大的照射體積組(RV2)和超大的照射體積組(RV3)手術後引發腦水腫現象的 Odds 就沒有明顯差異了。

另外在固定相同照射體積(RV)之下，週邊照射劑量(PD)的不同對於手術後會引發腦水腫現象的 Odds 並沒有達到統計上之顯著差異。

起5.1.6

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
PD1	0.667	0.430	1.553	0.120	1.95
PD2	1.025	0.360	2.841	0.004	2.78
PRH1	-1.040	0.381	-2.725	0.006	0.353

在相同週邊照射劑量(PD)的病患中，手術前有出血的人會有腦水腫現象的 Odds 是手術前沒有出血的人的 0.35 倍，而且有達到統計上的顯著水準(P-Value=0.006)。

另外在手術前出血與否狀況相同的病人中，照射劑量低的一組(PD1)手術後會有腦水腫現象的 Odds 是照射劑量高的一組(PD3)的 1.95 倍，但並未達到統計上的顯著水準，而是中劑量組(PD2)手術後會有腦水腫現象的 Odds 是照射劑量高的一組(PD3)的 2.78 倍，有達到統計上的顯著水準(P-Value=0.004)。

起5.1.7

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
PD1	0.724	0.456	1.587	0.113	2.064
PD2	0.956	0.386	2.471	0.013	2.602
POH13	2.979	0.625	4.761	0.000	19.67

在調整週邊照射劑量(PD)的效應後，手術後有出血的人會有腦水腫現象的 Odds 是手術後沒有出血的人 20 倍，而且有達到統計上的顯著水準

(P-Value=0.0001)。

另外在手術後出血狀況相同的病人中，照射劑量低的一組(PD1)手術後會有腦水腫現象的 Odds 是照射劑量高的一組(PD3)的 2 倍，但並未達到統計上的顯著水準，而中劑量組(PD2)手術後會有腦水腫現象的 Odds 是照射劑量高的一組(PD3)的 2.6 倍，並有達到統計上的顯著水準(P-Value=0.013)。

起5.1.8

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
PD1	-0.313	0.617	-0.508	0.611	0.730
PD2	0.636	0.408	1.558	0.119	1.890
ISOC	0.119	0.043	2.758	0.006	1.127

在相同週邊照射劑量(PD)的病患中，照射中心點數(ISOC)越多，手術後會有腦水腫現象的 Odds 就越高，點數每增加一點 Odds 就增加 1.1 倍，並且有達到統計上的顯著水準(P-Value=0.006)。另外在同等照射中心點數(ISOC)的病患中，週邊照射劑量(PD)之不同對於手術後引發腦水腫現象的風險便沒有顯著的影響了。

起5.1.9

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
PD1	-0.658	0.722	-0.911	0.362	0.517
PD2	-0.091	0.520	-0.175	0.861	0.912
ISOC	0.036	0.062	0.580	0.562	1.037
PRH1	-0.704	0.445	-1.584	0.113	0.494
POH13	2.601	0.643	4.04	0.000	13.486
RV1	-1.225	0.783	-1.565	0.118	0.293
RV2	0.107	0.576	0.186	0.852	0.003

現在我們同時考慮週邊照射劑量(PD)，照射中心點數(ISOC)，照射體積(RV)，手術前是否出血(PRH1)，手術後是否出血(POH13)五個變項的影響效應時，發現只剩下手術後有出血的人會有腦水腫現象的 Odds 顯著的高於手術後沒有出血的人(13 倍), P-Value<0.001。

§5.2 探討影響手術後出血 因子

在這裡我們以手術後是/否出血(POH13)作為依變項(dependent variable)，即反應變項為二元變項，而自變項(independent variable)有性別(SEX)，年齡(AGE)，照射體積(RV)，週邊照射劑量(PD)，照射中心點數(ISOC)，手術後有/無腦水腫(ARE1)，手術前有無出血(PRH1)，其中 SEX, RV, PD, ARE1, 及 PRH1 都把它當作類別變項。我們以邏輯斯迴歸(Logistic Regression)來探討上述各項預後因子(Prognostic factors)與引起手術後出血與否的風險之間的關係。

5.2A 單一因子分析

茲將各項因子之單一效應列於表 5.2.1

起5.2.1

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
RV1	-3.193	0.765	4.170	0.0001	0.041
RV2	-0.719	0.378	1.900	0.057	0.487
PD1	1.098	0.509	2.153	0.031	3
PD2	1.306	0.445	2.935	0.003	3.693
ISOC	0.088	0.029	2.986	0.003	1.092
PRH1	1.214	0.359	3.382	0.0007	3.368
ARE1	3.120	0.621	2.241	0.000	22.664

首先我們關心的是，在照射體積(RV)方面，小的照射體積組(RV1)手術後會出血的勝算(Odds)是超大者的 0.04 倍，並且有達到統計上的顯著性(P-value=0.0001)，而大的照射體積組(RV2)手術後會出血的勝算(Odds)則是超大者的 0.49 倍，達到統計上的邊際顯著性(P-value=0.057)，由此也可以看出照射體積(RV)越大者手術後會出血的風險越大。在照射中心點數(ISOC)方面，手術後會出血的勝算比(Odds Ratio)和照射的中心點數(ISOC)有正相關，並有達到統計上之顯著性(P-value=0.003)，這樣的結果也是如預期的，因為 AVM 病灶越大時，所需之照射中心點數就越多。且 ISOC 每增加一個點數，引發手術後出血的勝算(Odds)便增加 1.09 倍。

接著在週邊照射劑量方面(PD)，低劑量組(PD1)手術後會出血的勝算(Odds)是高劑量組(PD3)的 3 倍，並且有達到統計上的顯著性(P-value=0.031)，而中劑量

組(PD2)手術後會出血的勝算(Odds)是高劑量組(PD3)的 3.69 倍,並且也有達到統計上的顯著性(P-value=0.003),由此可知週邊照射劑量高的一組,手術後較不易出血。

其次是手術前有無出血(PRH1)方面,我們看到手術前有出血的病患,手術後會出血的勝算比(Odds Ratio)是手術前沒有出過血的病患的 3.37 倍,且有達到統計上的顯著性(P-value=0.0007),也就是說手術前有出血的病患,在手術後亦較容易出血。

最後有無腦水腫(ARE1)對手術後出血之影響方面,我們發現手術後有腦水腫現象的病患,他們手術後會出血的 Odds 是手術後沒有腦水腫現象的病患的 22.66 倍,達到統計上的顯著性(P-value<0.001),所以我們知道手術後有腦水腫現象的病患,相對的在手術後也較容易出血。

5.2B 雙重因子分析

由上列的結果,我們再進一步探討週邊照射劑量(PD),照射體積(RV),照射中心點數(ISOC),手術前是否出血(PRH1),手術後是否有腦水腫(ARE1)等項目之多重分析:

起5.2.2雙

雙	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
PD1	0.186	0.715	0.261	0.794	1.205
PD2	0.853	0.510	1.671	0.095	2.348
ISOC	0.080	0.042	1.884	0.06	1.083

在相同週邊照射劑量(PD)的病患中,照射中心點數(ISOC)越多,手術後會出血的 Odds 就越高,點數每增加一點 Odds 就增加 1.08 倍,並且有達到統計上的顯著水準(P-Value=0.06)。另外在相同照射中心點數(ISOC)的病患中,週邊照射劑量(PD)之不同對於手術後會出血的風險便沒有顯著的影響了。

雙

起5.2.3雙

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
RV1	-3.950	0.925	18.207	0.0001	0.019
RV2	-1.179	0.497	5.626	0.017	0.307
ISOC	-0.069	0.047	2.135	0.143	0.933

在調整照射體積(RV)的影響效應後，照射中心點數(ISOC)對於手術後會出血的風險便沒有顯著的影響了。另外在同等照射中心點數(ISOC)的病患中，照射體積小的一組(RV1)手術後會出血的 Odds 是照射體積超大的一組(RV3)的 0.02 倍，並且有達到統計上的顯著性(P-Value=0.0001)。而大的照射體積組(RV2)手術後會出血的 Odds 是照射體積超大的一組(RV3)的 0.31 倍，並且也有達到統計上的顯著性(P-Value=0.017)。

雙

起5.2.4雙

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
RV1	-2.953	0.777	14.430	0.0001	0.052
RV2	-0.595	0.388	2.349	0.125	0.55
PRH1	0.699	0.387	3.256	0.071	0.496

在相同照射體積(RV)的病患中，手術前有出血的人手術後會出血的 Odds 是手術前沒有出血的人的 0.5 倍,達到統計上的邊際顯著水準(P-Value=0.071)。另外在手術前出血與否狀況相同的病人中，照射體積小的一組(RV1)手術後會出血的 Odds 是照射體積超大的一組(RV3)的 0.05 倍，達到統計上的顯著水準(P-Value=0.0001)。

雙

起5.2.5

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
PD1	0.766	0.534	1.435	0.151	2.152
PD2	1.053	0.460	2.287	0.022	2.867
PRH1	-0.981	0.376	-2.608	0.009	0.374

在相同週邊照射劑量(PD)的病患中，手術前有出血的人在手術後會出血的 Odds 是手術前沒有出血的人的 0.37 倍,而且有達到統計上的顯著水準(P-Value=0.009)。另外在手術前出血狀況相同的病人中，照射劑量低的一組

(PD1)手術後會出血的 Odds 是照射劑量高的一組(PD3)的 2.15 倍,但並未達到統計上的顯著水準,而是中劑量組(PD2)手術後會出血的 Odds 是照射劑量高的一組(PD3)的 2.87 倍,且有達到統計上的顯著水準(P-Value=0.022)。

雙

起5.2.6

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
PD1	-0.643	0.640	-1.005	0.315	0.525
PD2	-0.114	0.546	-0.209	0.834	0.891
RV1	-3.485	0.873	-3.989	0.000	0.030
RV2	-0.895	0.411	-2.177	0.03	0.408

在相同週邊照射劑量(PD)的病患之中,照射體積小的組別(RV1),其手術後會出血的 Odds 是超大的照射體積組(RV3)的 0.03 倍,並且有達到統計上之顯著水準(P-Value<0.001),而且大的照射體積組(RV2)手術後會出血的 Odds 是超大的照射體積組(RV3)的 0.41 倍,也有達到統計上之顯著水準(P-Value=0.03)。表示在調整劑量效應後,體積越大,手術後會出血的 Odds 也比較大,且仍然達顯著性。

另外在固定相同照射體積(RV)之下,週邊照射劑量(PD)的不同對於手術後會出血的 Odds 就沒有達到統計上之顯著差異了。

雙

起5.2.7

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
PD1	0.693	0.568	1.220	0.222	2.00
PD2	0.790	0.494	1.601	0.109	2.204
ARE1	2.979	0.625	4.761	0.000	19.67

在相同週邊照射劑量(PD)的病患中,手術後有腦水腫現象的病患,他們手術後會出血的 Odds 是沒有腦水腫的人的 20 倍,而且有達到統計上的顯著水準(P-Value<0.001)。另外在手術後出現腦水腫現象,程度相同的病人中,照射劑量高的組別(PD3),手術後較不易出血,但並未達到統計上的顯著性。

起5.2.8

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
RV1	-2.406	0.801	-3.003	0.003	0.090
RV2	-0.684	0.416	-1.641	0.101	0.504
ARE1	2.657	0.636	4.173	0.000	14.26

在相同照射體積(RV)的病患中，手術後有腦水腫現象的人，手術後會出血的 Odds 是手術後沒有腦水腫的人的 14 倍,而且有達到統計上的顯著水準 (P-Value<0.001)。

另外在手術後出現腦水腫現象相同的病人中，照射體積小的一組(RV1)手術後會出血的 Odds 是照射體積大的一組(RV3)的 0.09 倍，達到統計上的顯著水準 (P-Value=0.003)。

起5.2.9

	Estimate	Std Err	Z-value	P-value	Odds Ratio
ARE1	2.594	0.641	4.042	0.000	13.38
RV1	-3.209	1.028	-3.119	0.002	0.04
RV2	-1.107	0.546	-2.028	0.043	0.33
PD1	-0.255	0.868	-0.294	0.769	0.77
PD2	-0.144	0.677	-0.213	0.831	0.86
PRH1	-0.574	0.432	-1.329	0.184	0.56
ISOC	-0.071	0.065	-1.098	0.272	0.93

現在我們同時考慮手術後是否有腦水腫(ARE1)，照射體積(RV)，週邊照射劑量(PD)，手術前是否出血(PRH1)，照射中心點數(ISOC)五個變項的影響效應時，發現在固定其他變項效應下，對於手術後會出血的 Odds，主要有達到統計上顯著影響的是手術後有無腦水腫(ARE1)，且有腦水腫的病患，手術後會出血的 Odds 是沒有腦水腫現象的病患的 13 倍(P-Value<0.001)。

另外在固定其他變項相同程度下，照射體積小的一組(RV1)手術後會出血的 Odds 是照射體積超大的一組(RV3)的 0.04 倍，並且達到統計上的顯著水準 (P-Value=0.002)。大的照射體積組(RV2)手術後會出血的 Odds 是照射體積超大的一組(RV3)的 0.33 倍，也有達到統計上的顯著水準(P-Value=0.043)。這表示照射體積比較大的手術後會出血的風險也較大。

第六章 結 論

在經過適當的統計分析，再和醫師們仔細的研究討論後，我們對加馬刀 (Gamma Knife) 治療動靜脈畸形 (AVM) 的療效評估，以及對併發症之評估有了以下的結論。

§6.1 治癒率估方面

當我們以 Cox's Proportional Hazards Model 探究影響治癒率的因子時，如果不考慮其他因子的影響效應時，發現照射體積 (RV)，照射週邊劑量 (PD)，照射中心點數 (ISOC)，以及手術後發生腦水腫現象 (ARE1) 四個因子對於療效有顯著的影響。照射體積 (RV) 越大，治癒的效果就越差。照射中心點數 (ISOC) 越多，病灶的治癒率也就越低。照射週邊劑量 (PD) 越高，而病灶完全消失的速率就越快。而手術後有發生腦水腫現象的病患，他們的療效也會相對的差一些。這些也可以從 Kaplan-Meier Estimate 的圖形（見附圖(二)~(四)）中看出。在醫學的角度上，病灶 (Nidus) 的體積越大，則照射的體積 (RV) 也就越大，在估計照射中心點數 (ISOC) 時，也會需要較多的點數，而因為治療時大的病灶是使用較低的劑量，所以病灶 (Nidus) 的體積越大，其週邊劑量 (PD) 會較低，所以我們發現這些會顯著影響療效的因子，都是和病灶 (Nidus) 的體積大小息息相關的，體積越大，治癒率便越低。

另外在 STAGE(三階段) 對治癒率之影響方面，從附圖(七)中就可以看出，其實不同醫療技術之三階段對完全治癒率而言，並沒有顯著差異。實際上我們從表 4.1.2 中知道第三階段治療的大 AVM 較多，而且到目前為止時間還不夠長，所以完全治癒的人數亦不多，因此很難看出治癒率隨著技術之進步而提昇。

當我們考慮到各項因子間相互影響的效應時，在調整各項因子之間的影響效應後，手術後發生腦水腫現象對於療效的影響，就看不見了。而剩下有顯著影響的因子：照射體積 (RV)，照射週邊劑量 (PD)，及照射中心點數 (ISOC)，皆是和病灶 (Nidus) 的體積大小有關的變項。所以我們認為和治癒率有最直接關係的，

就是病患本身病灶的大小。病灶越大的，治療的成效就越低。

§6.2 併發症評估方面

在針對主要的併發症腦水腫(ARE)以及出血(Hemorrhage)之影響因子做評估之後得到下列結論。

6.2A 腦水腫評估方面

在忽略其他因子效應時，對引發腦水腫有顯著影響的因子有，照射體積(RV)，照射週邊劑量(PD)，照射中心點數(ISOC)，手術前有無出血現象(PRH1)，以及手術後有無出血現象(POH13)。而照射體積(RV)越大，照射週邊劑量(PD)越低，照射中心點數(ISOC)越多，引發腦水腫的風險就越大，這也可以說，病灶(Nidus)本身體積越大越容易引發腦水腫現象。另外手術前沒有出血現象的病患，手術後引發腦水腫的風險就越大，而手術後有出血現象的病患，引發腦水腫的風險亦較大。

在考慮別項因子效應時，上述各項因子對引發腦水腫現象的風險之影響，其趨勢如上段所述，但其顯著性，就因為效應的調整而降低了。不過相信這些趨勢，在醫療技術逐漸進步，臨床經驗不斷增加之下，幾年後，在做放射治療時，就能很容易的控制併發症的嚴重度，屆時各項因子對併發症的影響應該就不顯著了。

6.2B 手術後出血之評估方面

在討論各項因子對手術後出血之影響的單一效應時，發現照射體積(RV)，照射週邊劑量(PD)，照射中心點數(ISOC)，手術前有無出血現象(PRH1)，以及手術後發生腦水腫現象(ARE1)等因子，對於手術後是否出血都有顯著影響。照射體積(RV)越大，或照射中心點數(ISOC)越高，或照射週邊劑量(PD)越低時，代表病灶本身體積越大或是形狀越不規則，手術後會出血的風險就越大。另外手術前有出血現象的病患，手術後會出血的風險也相對的提高。而且手術後有發生腦水腫現象的病患，也比沒有腦水腫現象的病患容易出血。

而在考慮到其他因子的影響效應後，對於出血的風險仍然有顯著影響性的是照射體積(RV)以及腦水腫現象(ARE1)。在調整其餘因子效應後，照射體積(RV)越大，表示病灶(Nidus)本身體積越大，手術後會出血的風險會比較高。另外在固定其餘因子的程度後，腦水腫現象對於出血的影響亦是非常顯著的。

這些是我們經過統計分析後所得到的結果，當然醫療的技術仍不斷的在進步，相信不久後大的 AVM 也能成功的利用加馬刀(Gamma Knife)做最有效的治癒成果，當然也能適時的控制手術後引發之併發症。讓病患在最無負擔和痛苦之下，完成病灶的完全治癒。

參考文獻

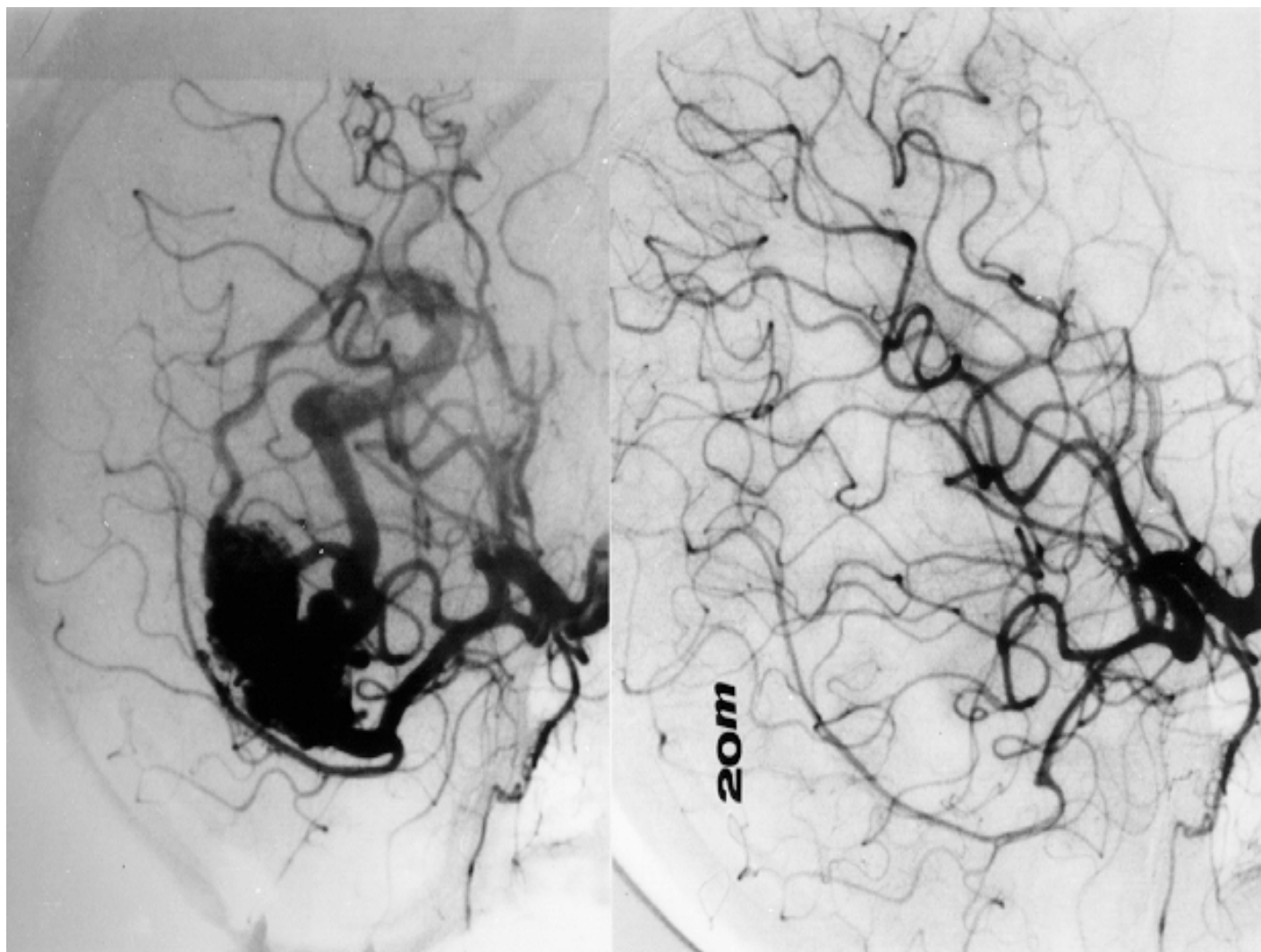
- [1] 潘宏基(1995), “加馬機立體定位放射手術:一種人性化的腦部治療方式”, 科儀新知, 17, P.12-18
- [2] Jellinger, K.(1986), “Vascular Malformations of the Central Nervous System: a Morphological Overview”. *Neurosurg. Rev.*; 9; p177-216.
- [3] W.Y. Guo, H.C. Pan, W.Y. Chung, L.W. Wang and M.M.H . Teng(1995), “Do We Need Conventional Angiography?”, *Sterotactic Functional Neurosurgery*, 66,(Suppl.), p71-84.
- [4] Karlsson, B.(1996), “Gamma Knife Surgery of Cerebral Arteriovenous Malformations”, Ph.D. Thesis of Kongl Carolinska Medico Chirurgiska Institutet.
- [5] Wan-You Guo (1993), “Radiological Aspects of Gamma Knife Radiosurgery for Arteriovenous Malformations and Other Non-Tumoural Disorders of the Brain”, *Acta Radiologica*, 34, suppl 388.
- [6] CHAP T. LE (1997), “Applied Survival Analysis”, John Wiley & Sons, New York.
- [7] Steve Selvin(1995), “Practical Biostatistical Methods”, International Thomson Publishing.
- [8] David G. Kleinbaum(1996), ”Survival Analysis”, Springer-Verlag, New York.
- [9] Stata Corp. “Stata Reference Manual Extract Release 6”, Stata Press, College Station, Texas,1999
- [10] Alan Agresti(1990), “Categorical Data Analysis : Model for Binary Response Variables”, John Wiley & Sons, New York.

附 錄

附錄(一)

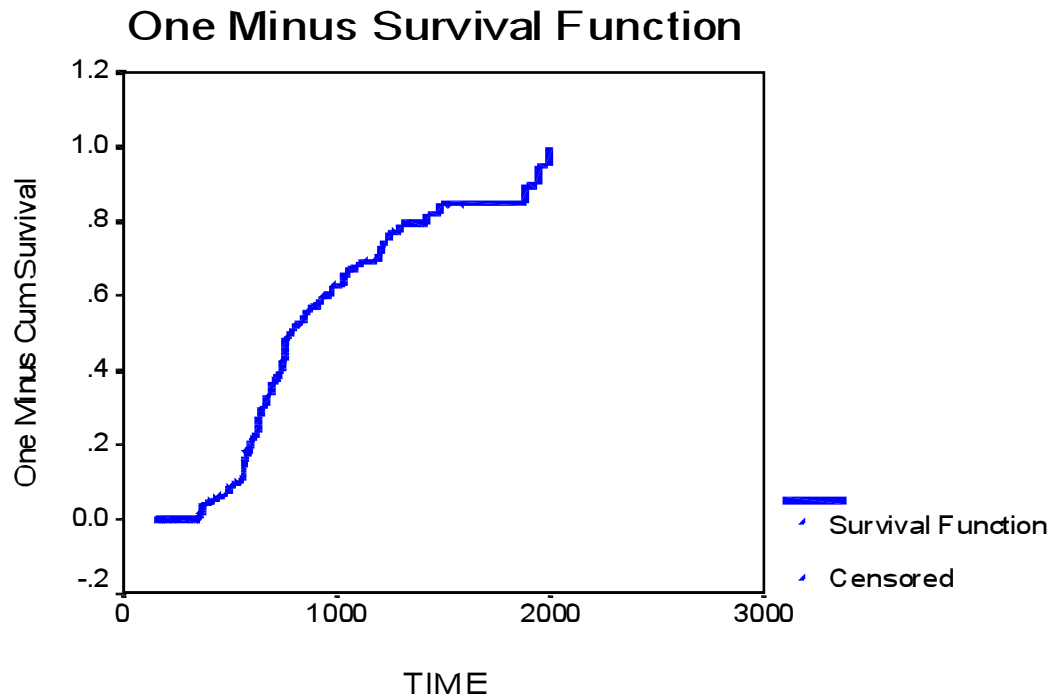


附錄(錄)

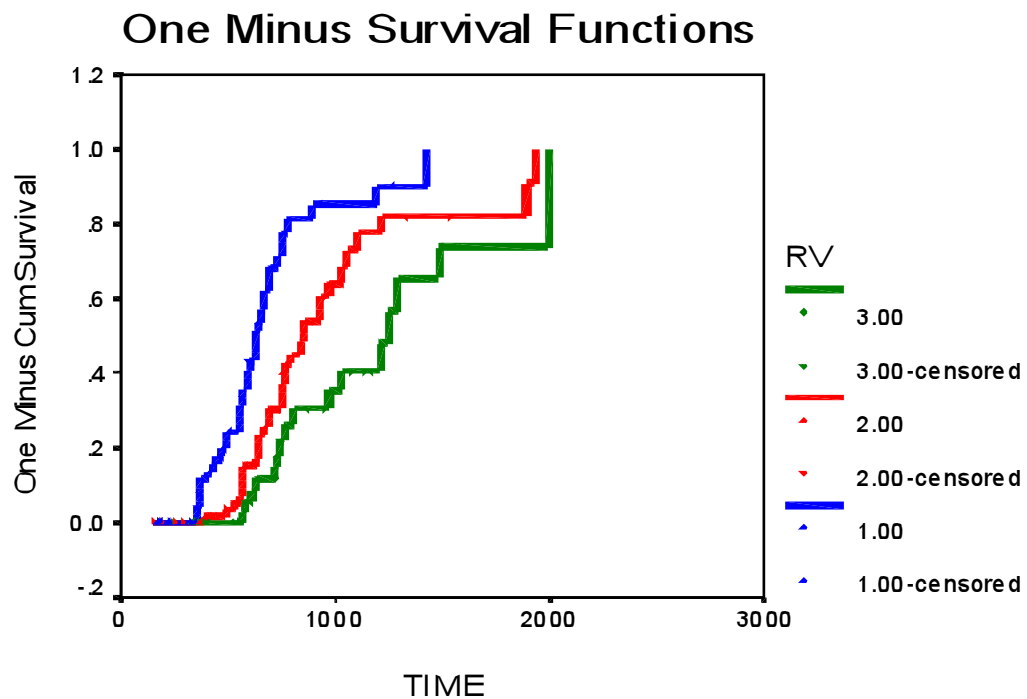


附 圖

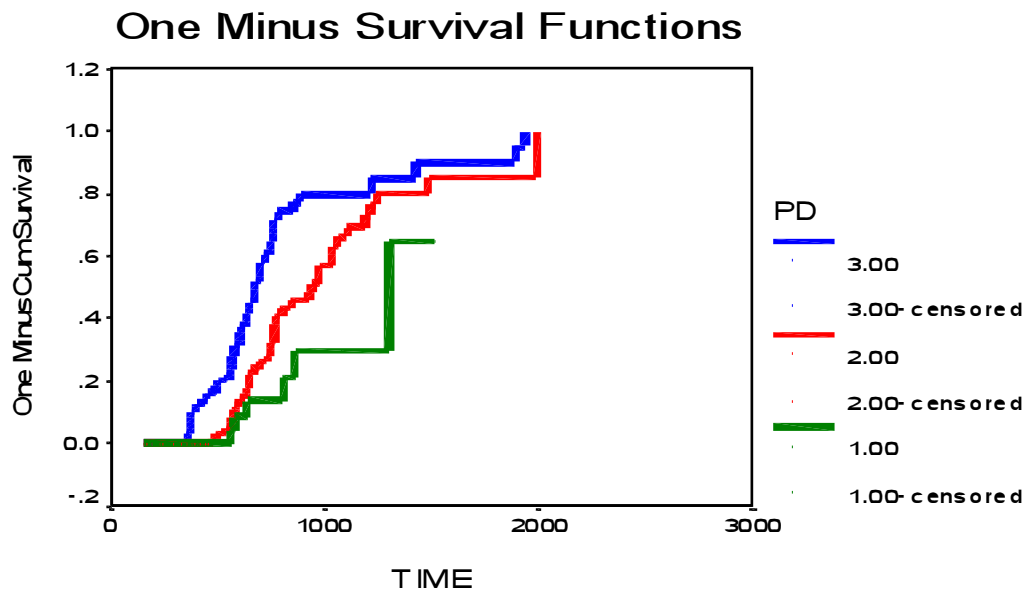
附圖(一) AVM 之治癒率函數圖



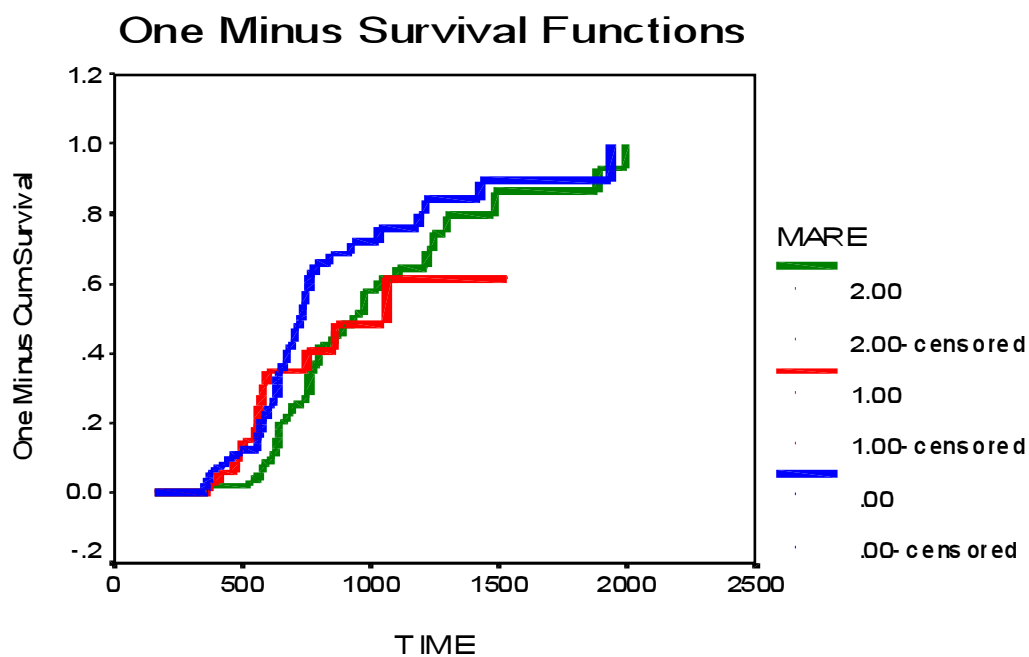
附圖(二) 不同照射體積組之治癒率函數圖



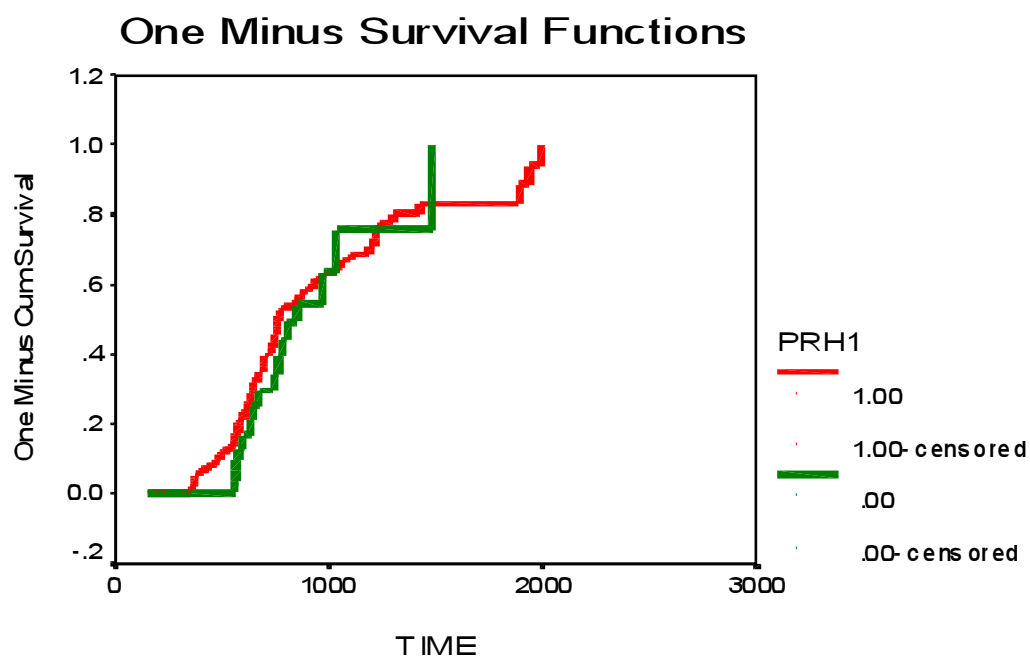
附圖(三) 不同週邊劑量組之治癒率函數圖



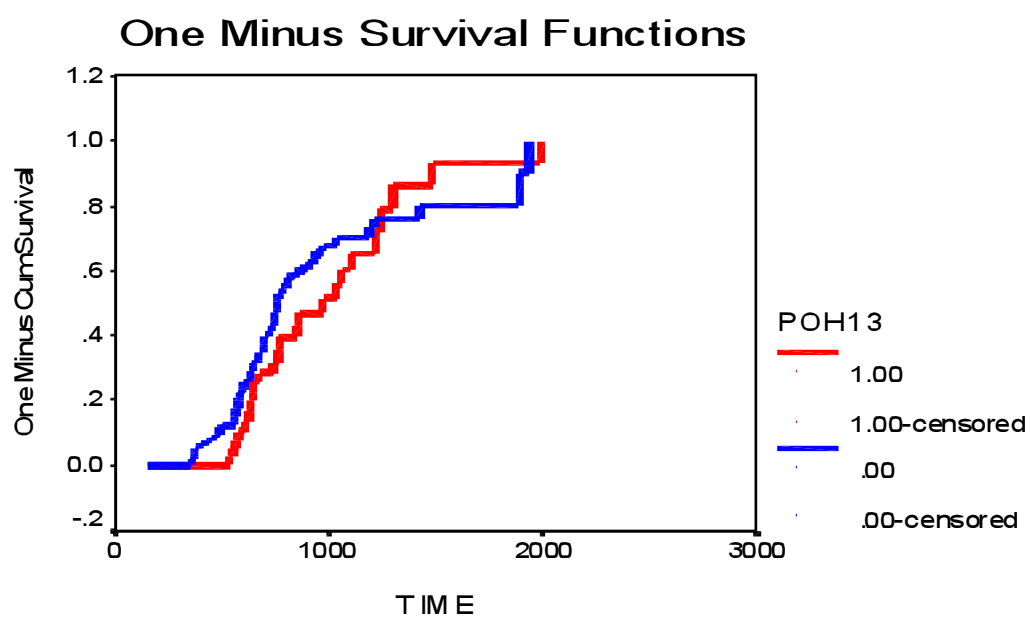
附圖(四) 不同腦水腫嚴重度之治癒率函數圖



附圖(五) 手術前有無出血兩組別之治癒率函數圖



附圖(六) 手術後有無出血兩組別之治癒率函數圖



附圖(七) 治療方法三階段之治癒率函數圖

